

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ СТАФИЛОКОККОВЫХ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТОВ

*Пискун Д.В., Семенов В.М., Солодков А.П.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»*

**Введение.** Конец прошлого века ознаменовался рядом открытий в медицине, но настоящим прорывом можно считать открытие молекулы оксида азота (NO), участвующей в регуляции целого ряда патологических и физиологических процессов в организме и обуславливающим при гиперпродукции образование большого количества нитритов/нитратов (показатель нитрозилирующего стресса). Данное открытие позволило пересмотреть патофизиологию многих процессов и заболеваний, а также побудило к поиску новых подходов к их фармакологической коррекции. Исследования последних лет показали, что в патогенезе ряда инфекционных заболеваний немаловажную роль играют процессы активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое могут активировать молекулы оксида азота через ряд промежуточных реакций. Не вызывает сомнений тот факт, что процессы свободнорадикального окисления играют чрезвычайно важную роль в процессах клеточной жизнедеятельности, так как протекают в нормально метаболизирующих клетках. При нарушении механизмов регулирования процессов ПОЛ происходит избыточное накопление свободных радикалов, которые вызывают нарушение проницаемости, структуру и функции биомембран, повреждение липидов, белков, нуклеиновых кислот, изменения биоэнергетики, регуляторных и защитных функций, а также иммунитета. Эти данные свидетельствуют о значительно возросшем интересе к исследованию перекисного окисления липидов, как механизму, играющему большую роль в патогенезе многих инфекционных заболеваний, в том числе при бактериальных кишечных инфекциях. Одной из проблем в этой связи является разработка новых подходов к терапии тяжелых форм стафилококковых гастроэнтероколитов на основе изучения показателей свободнорадикального окисления липидов (показатели свидетельствующие о окислительном стрессе) и нитрозилирующем стрессе.

**Целью работы** явилась разработка новых подходов к патогенетической терапии тяжелых форм стафилококковых гастроэнтероколитов на основе изучения показателей нитрозилирующего и окислительного стресса.

**Материалы и методы исследования.** О показателе нитрозилирующего стресса судили по уровню нитритов/нитратов в крови пациентов тяжелыми формами стафилококковых гастроэнтероколитов (n=8) на 1, 3 и 5 сутки от момента поступления в стационар.

Уровень нитритов/нитратов определялся по методике основанной на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди с последующей фотометрией.

При определении окислительного стресса оценивался уровень малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, в крови больных тяжелыми формами стафилококковых гастроэнтероколитов (n=8), взятой на 1-3-5 сутки от момента поступления в стационар.

Определение уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме пациентов с тяжелыми формами стафилококковых гастроэнтероколитов оценивали фотометрическим методом с использованием стандартного набора реагентов (1% ортофосфорной кислоты, 0,6% тиобарбитуровой кислоты,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , бутанола).

Измерение диеновых конъюгатов (ДК) в плазме пациентов тяжелыми формами стафилококковых гастроэнтероколитов оценивали по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изоропильных экстрактов.

Дополнительно был оценен уровень нитритов/нитратов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида в сыворотке практически здоровых доноров - контрольная группа ( $n=25$ ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 7.0.

**Результаты исследования.** При оценке уровня нитритов/нитратов у пациентов тяжелыми формами стафилококковых гастроэнтероколитов оказалось, что в первые сутки поступления их концентрация в плазме составила  $45,17 \pm 4,92$  мкмоль/л, что оказалось достоверно выше ( $p=0,000000006$ ), чем в контрольной группе доноров. На третьи сутки от момента возникновения шока, у больных острой кишечной инфекцией стафилококковой этиологии, уровень нитритов/нитратов в плазме снизился до  $37,58 \pm 2,97$  мкмоль/л, что оказалось достоверно выше в сравнении с контрольной группой доноров ( $p=0,000051$ ). К 5 суткам показатель нитроксидамии у изучаемой группы пациентов оказался также достоверно выше в сравнении с контрольной группой доноров ( $p=0,001399$ ) и составил  $36,2 \pm 5,19$  мкмоль/л.

При оценке уровня промежуточных продуктов пероксидации - диеновых конъюгатов в первые сутки от момента возникновения шока их концентрация у больных острой кишечной инфекцией стафилококковой этиологии составила  $156,41 \pm 32,37$  нМ/г липида, что оказалось выше, чем в контрольной группе доноров ( $p=0,273347$ ). На третьи сутки уровень ДК в сыворотке повысился до  $183,53 \pm 52,09$  нМ/г липида, что оказалось достоверно выше ( $p=0,021238$ ) в сравнении с контрольной группой доноров. На 5 сутки концентрация диеновых конъюгатов в плазме изучаемой группы пациентов снизилась и составила  $127,36 \pm 41,83$  нМ/г липида, однако оставался по-прежнему выше, чем в контрольной группе доноров ( $p=0,779205$ ).

При оценке уровня малонового диальдегида в плазме крови, в первые сутки от момента возникновения шока, его концентрация у пациентов стафилококковыми гастроэнтероколитами составила  $137,94 \pm 20,44$  нМ/г белка, что оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе доноров ( $p=0,000014$ ). На третьи сутки уровень МДА в плазме несколько снизился и составил  $92,06 \pm 14,08$  нМ/г белка, что оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе доноров ( $p=0,449738$ ). К 5 суткам от момента возникновения шока уровень накопления малонового диальдегида в плазме снизился еще больше и составил  $70,75 \pm 13,26$  нМ/г белка ( $p=0,0028855$  в сравнении с контрольной группой доноров).

**Выводы.** 1 У пациентов стафилококковыми гастроэнтероколитами, осложненным развитием септического шока, имеет место развитие нигризирующего стресса (повышение уровня нитритов/нитратов сыворотки крови), что требует проведения соответствующей медикаментозной коррекции.

2 У пациентов стафилококковыми гастроэнтероколитами, осложненным развитием септического шока, имеет место развитие окислительного стресса

(повышение уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида сыворотки крови), что требует проведения соответствующей патогенетической коррекции.

3. Показатели нитрозилирующего и окислительного стресса у пациентов тяжелыми формами стафилококковых гастроэнтероколитов самостоятельно снижаются после 3 суток от момента развития септического шока.

4. Пациентам тяжелыми формами стафилококковых гастроэнтероколитов необходимо ежедневное назначение ингибиторов гиперпродукции молекул оксида азота (например, пентоксифиллина) вплоть до 3 суток от момента возникновения гиповолемического шока, которые будут снижать выраженность, как нитрозилирующего, так и окислительного стресса

5 В связи с наличием выраженного окислительного стресса у пациентов тяжелыми формами бактериальной кишечной инфекции стафилококковой этиологии в схемы их лечения оправдано включение антиоксидантных витаминных комплексов.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Б07М-053).